

1/5/1

Derwent WPI

(c) 2007 The Thomson Corporation. All rights reserved.

0001275031

WPI Acc no: 1977-12951Y/197708

Prepn. of antiviral benzimidazolyl urea derivs. - by redn. of (5)-nitro-benzimidazoles and reacting with iso(thio)cyanates

Patent Assignee: WILLITZER H (WILL-I)

Patent Family (1 patents, 1 countries)

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
DD 123466	A	19761219	DD 189775	A	19751201	197708	B

Alerting Abstract DD A

Prepn. of benzimidazolyl-urea derivs. (I): (where R1 is alkyl, aralkyl or aryl; R2 is alkyl, Aralkyl, aryl, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CN, CH₂CH₂COOH or CH₂CH₂COOR (R = alkyl); R3 is alkyl, aryl, CH₂CH₂COOR, CH₂CH(Me)COOR or substd. aminoethyl; X = O or S) comprises first catalytically hydrogenating a soln. of a 5-nitrobenzimidazole of formula (II): The catalyst is then filtered off and the soln. reacted with R1NCX.

Cpds. (I) have antiviral activity, e.g. against mengo virus. In an example N-n-butyl-N'-(2-ethyl-1-propyl-5-benzimidazolyl)-thiourea is prepd. by hydrogenating 5-nitro-2-ethyl-1-propylbenzimidazole with Raney Ni in EtOH and treating with n-butyl isothiocyanate.

Title Terms /Index Terms/Additional Words: PREPARATION; ANTIVIRAL; BENZIMIDAZOLYL; UREA ; DERIVATIVE; REDUCE; NITRO; REACT; ISO; THIO

Class Codes

International Patent Classification

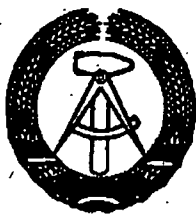
IPC	Class Level	Scope	Position	Status	Version Date
C07D-235/06; C07D-049/38			Secondary		"Version 7

File Segment: CPI

DWPI Class: B02; C02

Manual Codes (CPI/A-N): B06-D05; B12-A06; C06-D05; C12-A06

Deutsche
Demokratische
Republik



Amt
für Erfindungs-
und Patentwesen

PATENTSCHRIFT

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

1 23 466

Zusatzpatent zum Patent: -

Anmeldetag: 01.12.75
(WP C 07 d / 189 775)

Priorität: -

Ausgabetag: 20.12.76

Int. Cl.:
C 07 d, 49/38

Int. Cl.2:
C 07 D, 235/06

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

Erfinder: Willitzer, Dipl.-Chem. Horst;
Bräuniger, Prof. Harald;
Engelmann, Dipl.-Chem. Dr.rer.nat. Dietmar;
Krebs, Dietrich;
Ozegowski, Dipl.-Chem. Dr.rer.nat. Werner;
Tonew, Dipl.-Biologe Dr.rer.nat. Marion
zugleich

Inhaber:

Verfahren zur Herstellung virostatisch wirksamer
5-substituierter Benzimidazol-harnstoffe

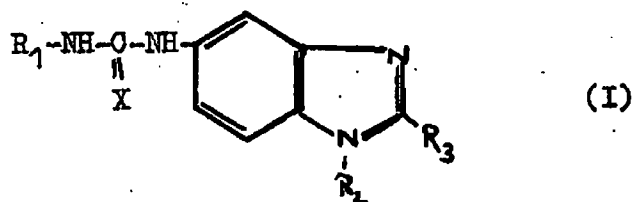
123 466

10 Seiten

(52) Ag 141 76 PDR - 7215



Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung viro-
statisch wirksamer 5-substituierter Benzimidazol-harnstoffe
der allgemeinen Formel I,



in der R_1 = Alkyl, Aralkyl oder Aryl, R_2 = Alkyl, Aralkyl, Aryl, β -Hydroxyäthyl, β -Cyanäthyl, β -Carboxyäthyl oder β -Carboalkoxyäthyl, R_3 = Alkyl, Aryl, β -Carboalkoxyäthyl, β -Carboalkoxypropyl oder substituiertes Aminomethyl, und X = O oder S bedeuten.

Es ist bekannt, daß Benzimidazol-2-harnstoffe durch Umsetzung von 2-Aminobenzimidazol mit geeignet substituierten Isocyanaten, Isothiocyanaten, Thiocarbamoylchloriden oder Carbamoylchloriden hergestellt werden können und daß diese

in der R_2 = Alkyl, Aralkyl, Aryl, β -Hydroxyäthyl, β -Cyanäthyl, β -Carboxyäthyl oder β -Carboalkoxyäthyl und R_3 = Alkyl, Aryl, β -Carboalkoxyäthyl, β -Carboalkoxypropyl bedeuten, in einem Lösungsmittel, vorzugsweise Äthanol, auflöst, katalytisch zu den entsprechenden 1.2-disubstituierten 5-Aminobenzimidazolen hydriert, vorzugsweise unter Verwendung von Raney-Nickel, vom Katalysator abfiltriert und die erhaltene Lösung mit Verbindungen der allgemeinen Formel III,



wobei R_1 = Alkyl, Aralkyl oder Aryl, und X = O oder S bedeuten, in an sich bekannter Weise reagieren läßt.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind neu und zeigen virostatistische Wirksamkeit, z. B. gegen Mengo-Virus (Tabelle 1).

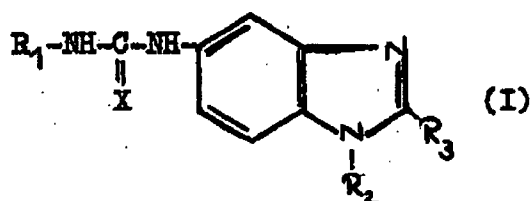
zur Bekämpfung von Infektionen, die durch Coxsackie A 21-Viren hervorgerufen werden, verwendet werden können.

Eine virostatistische Wirksamkeit der Benzimidazol-2-harnstoffe gegenüber Mengo-Virus wurde nicht beschrieben.

Die Erfindung bezweckt die Herstellung virostatistisch wirksamer 5-substituierter Benzimidazol-harnstoffe.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Umsetzung von 1.2-disubstituierten 5-Amino-benzimidazolen mit geeignet substituierten Isocyanaten oder Isothiocyanaten zu den virostatistisch wirksamen 5-substituierten Benzimidazol-harnstoffen zu beschreiben.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I,



in der R_1 = Alkyl, Aralkyl oder Aryl, R_2 = Alkyl, Aralkyl, Aryl, β -Hydroxyäthyl, β -Cyanäthyl, β -Carboxyäthyl oder β -Carboalkoxyäthyl, R_3 = Alkyl, Aryl, β -Carboalkoxyäthyl, β -Carboalkoxypropyl oder substituiertes Aminomethyl, und $X = O$ oder S bedeuten, erhalten werden, wenn man 1.2-disubstituierte 5-Nitro-benzimidazole der allgemeinen Formel II,

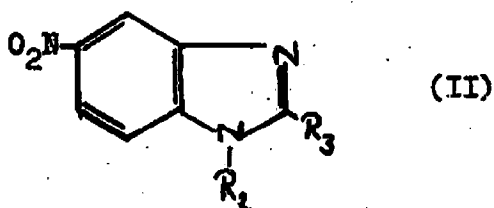
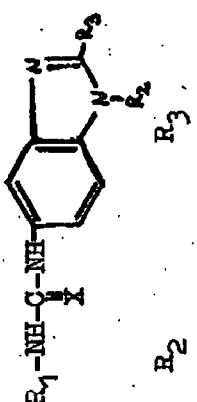


Tabelle 1

Benzimidazolylharnstoffe bzw. -thioharnstoffe		Agardiffusionsplaquehemmtest		Virusertragshemmtest	
R ₁	R ₂	Testkonz.	Radius in mm Hemmhof Toxisch.Hof	MTD ²⁾ μmol/l	Hemmwirk. in Log ₁₀ %
					
C ₆ H ₅	1-C ₄ H ₉	5 mmol/l	8	100	3,47 99,97
C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CO ₂ CH ₃	"	8	50	2,08 99,17
C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	"	9	200	2,42 99,62
C ₄ H ₉	C ₃ H ₇	"	10	100	2,71 99,80
C ₆ H ₅ -CH ₂ - ¹⁾	C ₃ H ₇	"	5	50	0,83 85,20
O ₁₀ H ₇	C ₃ H ₇	"	2	100	2,46 99,65
C ₄ H ₉	1-C ₄ H ₉	"	8	100	2,8 99,84
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	1-C ₃ H ₇	"	12	20	1,2 93,69
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂ -CH ₂ -CO ₂ -C ₂ H ₅	"	11	-	-
C ₆ H ₅ -CH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -CO ₂ CH ₃	10 mg/ml	3	-	-
C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -CO ₂ CH ₃	"	4	-	-
C ₆ H ₅	C ₃ H ₇	"	9	-	-

¹⁾ α-Naphthyl

²⁾ Maximal tolerierte Dosis für FL (menschl. permanente Amnion-Zellen)

Die Erfindung soll nachstehend an einigen Ausführungsbeispielen näher erläutert werden:

1. N-n-Butyl-N'-[2-äthyl-1-propyl-benzimidazolyl-(5)]-thioharnstoff

5,82 g (0,025 Mol) 5-Nitro-2-äthyl-1-propyl-benzimidazol werden in 50 ml abs. Äthanol gelöst, Raney-Nickel zugegeben und bis zur Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Dann wird filtriert und die Lösung mit 2,9 g (0,025 Mol) n-Butylisothiocyanat versetzt und 1 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen der Lösung werden 5,5 g = 70 % d. Th. N-n-Butyl-N'-[2-äthyl-1-propyl-benzimidazolyl-(5)]-thioharnstoff erhalten. Durch Umkristallisation aus wässrigem Äthanol erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 169-171°.

2. 3-[5-(3-Phenyl-thioureido)-2-äthyl-benzimidazolyl-(1)]-propionsäure

5,93 g (0,025 Mol) 3-[5-Nitro-2-äthyl-benzimidazolyl-(1)]-propionsäure werden in 100 ml abs. Methanol gelöst, Raney-Nickel zugegeben und bis zur Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Dann wird filtriert und die Lösung mit 3,47 g (0,025 Mol) Phenylisothiocyanat versetzt und 1 Std. am Rückfluß erhitzt. Beim Stehen im Kühlschrank kristalli-

sieren 4,8 g = 53 % d. Th. 3-[5-(3-Phenyl-thioureido)-2-äthyl-benzimidazolyl-(1)]-propionsäure aus. Durch Umkristallisation aus einem Äthanol/Dimethylformamid-Gemisch erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 217-218°.

3. N-(ß-Phenyläthyl)-N'-[2-äthyl-1-propyl-benzimidazolyl-(5)]-thioharnstoff

5,82 g (0,025 Mol) 5-Nitro-2-äthyl-1-propyl-benzimidazol werden in 50 ml abs. Äthanol gelöst, Raney-Nickel zugegeben und bis zur Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Dann wird vom Katalysator abfiltriert und die Lösung mit 4,08 g (0,02 Mol) ß-Phenyläthyl-isothiocyanat versetzt und 1 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen der Lösung werden 5,6 g = 61 % d. Th. N-(ß-Phenyläthyl)-N'-[2-äthyl-1-propyl-benzimidazolyl-(5)]-thioharnstoff erhalten. Durch Umkristallisation aus wässrigem Äthanol erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 170°.

4. N-(2-Naphthyl)-N'-[2-äthyl-1-benzyl-benzimidazolyl-(5)]-harnstoff

2,81 g (0,01 Mol) 5-Nitro-2-äthyl-1-benzyl-benzimidazol werden in 60 ml abs. Äthanol gelöst, Raney-Nickel zugegeben und bis zur Aufnahme von 0,03 Mol Wasserstoff bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Dann wird

filtriert und die Lösung mit 1,69 g (0,01 Mol) 2-Naphthylisocyanat versetzt und 1 Std. am Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen der Lösung werden 2,4 g = 57 % d. Th. N-(2-Naphthyl)-N'-[2-äthyl-1-benzyl-benzimidazolyl-(5)]-harnstoff erhalten. Durch Umkristallisation aus einem Äthanol/Dimethylformamid-Gemisch erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 201-202°.

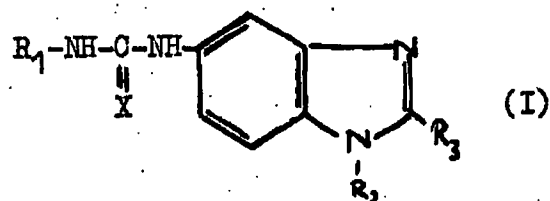
5. 1-Methyl-2-(di-n-butylaminomethyl)-5-(3'-phenylthioureido)-benzimidazol

7,95 g (0,025 Mol) 1-Methyl-2-(di-n-butylaminomethyl)-5-nitro-benzimidazol werden in 100 ml Essigester-Methanol (1:1) gelöst und mit Raney-Nickel bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Dann wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingeengt. Zur Reinigung löst man den Rückstand in Chloroform und läßt diese Lösung über eine mit Al_2O_3 -neutral gefüllte Chromatographiersäule laufen. Das Eluat wird i. Vak. eingeengt. Nach Abkühlung kristallisiert der Rückstand. Man erhält 6,0 g = 83 % d. Th. der Amino-Verbindung, die bei 56-60° C. schmilzt.

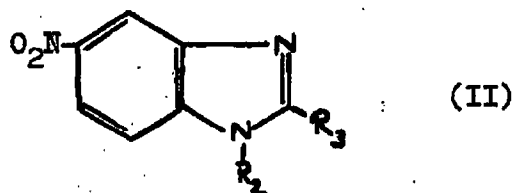
Zur weiteren Umsetzung werden 6 g (0,021 Mol) 1-Methyl-2-(di-n-butylaminomethyl)-5-amino-benzimidazol in 50 ml wasserfreiem Aceton gelöst, mit 2,85 g (0,021 Mol) Phenylisothiocyanat versetzt und 1 Std. am Rückfluß erhitzt. Beim Stehen im Kühlschrank kristallisieren 5,5 g = 62 % d. Th. 1-Methyl-2-(di-n-butylaminomethyl)-5-(3-phenylthioureido)-benzimidazol aus. Durch Umkristallisation aus wässrigem Äthanol erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 136-138°.

P a t e n t a n s p r u c h

Verfahren zur Herstellung virostatisch wirksamer 5-substituierter Benzimidazol-harnstoffe der allgemeinen Formel I,



in der R_1 = Alkyl, Aralkyl oder Aryl, R_2 = Alkyl, Aralkyl, Aryl, β -Hydroxyäthyl, β -Cyanäthyl, β -Carboxyäthyl oder β -Carboalkoxyäthyl, R_3 = Alkyl, Aryl, β -Carboalkoxyäthyl, β -Carboalkoxypropyl oder substituiertes Aminomethyl; und X = O oder S bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man 1.2-disubstituierte 5-Nitro-benzimidazole der allgemeinen Formel II,



in der R_2 = Alkyl, Aralkyl, Aryl, β -Hydroxyäthyl, β -Cyanäthyl, β -Carboxyäthyl oder β -Carboalkoxyäthyl und R_3 = Alkyl, Aryl, β -Carboalkoxyäthyl, β -Carboalkoxypropyl oder substituiertes Aminomethyl bedeuten, in einem Lösungsmittel, vorzugsweise Äthanol, auflöst, katalytisch zu den entsprechenden 1.2-disubstituierten 5-Amino-benzimidazolen hydriert, vorzugsweise unter Verwendung von Raney-Nickel, vom Katalysator abfiltriert

und die erhaltene Lösung mit Verbindungen der allgemeinen Formel III,



wobei R_1 = Alkyl, Aralkyl oder Aryl und $X = O$ oder S bedeuten, reagieren läßt.